

UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 1942

THÈSE

N°

276

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

Joseph TADDEI

né le 19 Mars 1914, à Monticello (Corse)

présentée et soutenue le **9 JUIL 1942** à 14 heures

CONSIDÉRATIONS SUR LE NANISME RÉNAL

Président : M. TANON, Professeur

T. E. P. A. C
9, rue de Mézières
PARIS — VI^e
— 1942 —

**Considérations
sur le Nanisme rénal**

UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 1942

THÈSE

N° —

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

Joseph TADDEI

né le 19 Mars 1914, à Monticello (Corse)

présentée et soutenue le 1942, à 14 heures

CONSIDÉRATIONS SUR LE NANISME RÉNAL

Président : M. TANON, Professeur

T. E. P. A. C.

9, rue de Mézières

PARIS — VI^e

— 1942 —

LE DOYEN : M. BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	QUENU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
Clinique médicale	FIESSINGER.
	N...
	HARVIER
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA
Clinique des maladies des enfants	Robert DEBRE
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ..	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	MONDOR
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	CADENAT
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	PORTES.
	LEVY-SOLAL
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LEVEUF
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	BROCC
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N....
	HAZARD.
	DOGNON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.
	JAYLE



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIETY	Pathologie médicale.
BERNARD (E.) ..	Pathologie médicale.
BESANÇON (J.) ..	Hydrologie.
BONNET	Bactériologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BROUET	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CACHERA	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.
COSTE	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger) ..	Urologie.
DELARUE	Anatomie pathologique.
DELAY	Pathologie médicale.
DESGREZ (H.) ..	Physique.
DESOILLE	Médecine légale.
DIGONNET	Obstétrique.
DOGNON	Physique.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.
FUNCK-BRENTANO...	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GARCIN	Pathologie médicale.
Mlle GAUTHIER-VILLARS	Anatomie pathologique.
DE GENNES ...	Pathologie médicale.

MM.	
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU ...	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOUL .	Obstétrique.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LENEGRE	Pathologie médicale.
Mlle J. LEVY ..	Pharmacologie.
MARCHAL	Pathologie médicale.
MENEGAUX ...	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET ...	Pathologie médicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PATEL	Pathologie chirurgicale.
PETIT-DUTAILLIS ...	Pathologie chirurgicale.
RENARD	Ophtalmologie.
RICHET	Physiologie.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
SICARD	Pathologie chirurgicale.
SOULIE	Pathologie médicale.
SUREAU	Obstétrique.
TURPIN	Pathologie médicale.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
CHAILLEY-BERT....	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER..	Pathologie chirurgicale.
HUGUENIN.....	Anatomie pathologie.

MM.	
PIEDELIEVRE..	Médecine légale.
LE LORIER ...	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE ...	Parasitologie.
VAUDESCAL ..	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
BRULE		GATELLIER ...	
CHABROL		de GAUDART	
CHEVALLIER .		d'ALLAINES	
LAROCHE (G.)..		MOULONGUET.	
LIAN		MOURE	
MOREAU		FEY	
SEZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale.
VIGNES	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique. Radiologie clinique. Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	
DECHARME	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène et de Médecine Préventive
à la Faculté de Médecine de Paris
Professeur à l'Institut de Médecine Coloniale
et à l'Institut Supérieur d'Hygiène, Membre
de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur.

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

*Qu'il veuille trouver ici l'expression de
notre respectueuse gratitude.*

A MES PARENTS

*A qui je dois tout, en faible témoignage
de ma filiale reconnaissance.*

A MES SŒURS ET FRÈRES

MEIS ET AMICIS

I. — INTRODUCTION

A côté des hypotrophies plus ou moins accentuées qu'il est possible d'observer au cours de certaines néphropathies chroniques de l'enfance, il existe un type très particulier de retard de croissance, accompagné d'une symptomatologie assez bien caractérisée, qui a suscité les appellations de « rachitisme rénal », « infantilisme rénal », « néphrite chronique atrophique de l'enfance », « syndrome ostéo-rénal » (Sendrail), ou mieux « nanisme rénal », les lésions osseuses ne paraissant pas constantes. C'est cette entité nosologique que nous nous proposons d'étudier ici.

Les deux éléments fondamentaux associés du syndrome sont le nanisme d'une part, le trouble chronique et grave du mécanisme rénal d'autre part. Il s'agit d'un arrêt de croissance, souvent à type de chévitisme, accompagné ou non de lésions osseuses rachitiformes et de troubles humoraux. Mais ce ne sont là que les signes apparents d'une affection dont la dysfonction urinaire, bien que longtemps latente, demeure probablement l'atteinte initiale.

Cette dysfonction, dont la cause première peut être variable, ainsi que nous le verrons plus loin, paraît porter essentiellement sur le pouvoir de concentration du rein, qui est très abaissé. Cependant l'association de ces deux ordres de troubles, rénaux et squelettiques, loin de fournir l'explication étiopathogénique du nanisme rénal, n'éclaire pas tous les cas observés, et si la lésion urinaire demeure constante, nous verrons cependant que son

retentissement sur l'ostéogénèse est loin d'être complètement élucidé, et même unanimement admis. Il serait peut-être plus exact de rechercher au nanisme et à la néphropathie une cause commune.

Le problème est donc des plus intéressants. C'est pourquoi, bien que de nombreux et notoires chercheurs se soient penchés sur lui, nous avons été tenté d'y apporter notre modeste contribution sous forme d'une revue générale susceptible, espérons-nous, de rendre service au praticien. Nous essayerons de mettre en lumière les caractères cliniques particuliers à cette curieuse affection, les hypothèses étiopathogéniques qu'elle a soulevées, enfin les tentatives thérapeutiques qui ont été suggérées et les résultats qu'on en peut escompter.

II. — HISTORIQUE

Il ne nous paraît pas utile de revenir sur la bibliographie antérieure à la thèse de Mme Jammet, dont la riche documentation couvre toute la période allant du début à 1936. Nous nous bornons à rappeler que dès 1883 Lucas décrivait des troubles de croissance chez des enfants atteints de néphrite, sans que l'étiopathogénie de l'affection en soit affirmée par cet auteur. En Angleterre cependant, vers la même époque, parurent les premières observations de « renal dwarfism ». A partir de 1903, des descriptions plus précises individualisent le syndrome.

En 1918-1919, les travaux de Zondek, de Marriot et de Hoessler avaient montré l'existence de modifications du taux de la calcémie et de la phosphorémie au cours des néphrites avec acidose, ce que Volhard appelait « dysminéralisation ».

La première étude importante de nanisme rénal en France est celle d'Apert, qui en publia quatre observations. Puis vinrent les travaux de Comby, Hutinel, Nobécourt, Jacob, Sendrail ; ceux de Hamperl et Wallis. Dès 1934, Debré et Marie commençaient la publication de travaux qui s'étagent sur plusieurs années, et constituent l'apport clinique peut-être le plus important de la littérature française. Sansinenea et Lombart ont particulièrement étudié le rachitisme rénal faminal. En 1936, les observations de Lesné et de Jacquelin, de Kennedy, de Roberts, des Allemands Kluge, Welz et surtout Loeschke (1936-1938) et Fanconi, enrichis-

sent le dossier de la question. Chown attribue au rachitisme rénal une origine hypophysaire, et étudie le rôle des reins dans le métabolisme calcique. Pappenheim recherche le retentissement de la néphrectomie expérimentale sur les parathyroïdes et l'ostéogénèse, tandis que Russell et Barrie se penchent sur le problème de l'association de la fixation de la cystine dans le système réticulo-endothélial avec la néphrite chronique et le rachitisme rénal.

L'année 1937 nous apporte les très importants travaux de Mme Jammet en collaboration avec Debré et Marie, qui étudient le rachitisme rénal sous tous ses aspects, en particulier cliniques et pathogéniques. Le Professeur Rathery consacre à la question ses Leçons Cliniques de 1937 ; van Creveld, Halperin, puis Garot, Vieu, les Allemands Hottinger, Malz, Beumer et Wepler, publient d'intéressants travaux auxquels s'ajoutent ceux de Lignac, qui recherche en particulier les anomalies du métabolisme de la cystine. Des observations, celles de Bichl, de Goldberg et Candido, de Hacker et Dunlap, de Price et Davie, de Fornara, d'Albright, viennent enrichir le dossier toujours croissant du nanisme rénal. Firestone, en 1938, l'étudie du point de vue purement urologique, Graham et Oakly en recherchent le traitement, Howard lui consacre un travail général. En France, Nobecourt, Lereboullet, Mouriquand, puis Lelong, en publient des observations, tandis que Marie puis Seringe en font l'objet d'études importantes. De nouveaux travaux de l'Allemand Loeschke rapprochent les anomalies de croissance d'étiologies différentes, rénale et cardiaque. Meller compare les lésions rachitiques de diverses origines. Bass et Pakter apportent une intéressante observation de reins polykystiques avec lésions osseuses accessoires, ce qu'ils appellent hyperparathyroïdisme rénal ou rachitisme rénal.

En 1939 les travaux se multiplient : en Allemagne, ceux de Ste-

chele, ceux de Sturzenegger ; en Amérique l'observation de Detow concernant un cas de valvule congénitale de l'urètre postérieur amenant du rachitisme rénal, celle de Goldmann et Ekstein relative à une dysfonction tubulaire ; les revues générales de Bates, de Buch, de Kaijser, de Gordh, de Levesque ; l'étude anatomo-pathologique de Webster, les observations de Parhon, de Flament, curieuse par son association avec la lithiase urinaire.

L'année 1940, Caussade publie un important travail décrivant trois variétés de nanisme rénal, une forme pure, une forme associée au rachitisme ostéoclasique, une forme associée à l'ictère hémolytique. Comby consacre une nouvelle étude à cette affection, Grenet en publie un cas, Pache reprend la question du métabolisme de la cystine, Albright recherche également les troubles métaboliques en présence de calcification rénale et de nanisme ; Guye et Rutishauser donnent leurs « considérations sur l'ostéodystrophie rénale ». A. de Rudelle consacre sa thèse à un cas de nanisme rénal associé à de l'exophtalmie, de même que Mlle Maurin en 1941.

Enfin tout récemment Clément d'une part, Seringe d'autre part, ont repris dans des études d'ensemble la question du nanisme rénal.

Comme on le voit, les travaux qui se rattachent au nanisme rénal sont nombreux. Observations, études anatomo-pathologiques, recherches étiologiques, essais thérapeutiques, tous les aspects de la question ont été envisagés. Mais, ainsi que nous le montrerons dans les pages qui vont suivre, la lecture de ces travaux n'est pas toujours concluante, bien des théories restant encore contradictoires, tandis que certains points, en particulier étiopathogéniques et thérapeutiques, demeurent inexplicables.

III. — ETUDE CLINIQUE

Le nanisme rénal, pour lequel on peut en fait distinguer deux formes, l'une infantile et l'autre juvénile, apparaît généralement très précocement, chez des enfants rarement normaux à la naissance. Nés à terme, ils ont un poids inférieur à la normale, puis présentent une croissance lente qui s'arrête à une époque que les parents ne peuvent pas toujours préciser, mais que les auteurs s'accordent à placer en moyenne autour de la 6^e-8^e année.

Cependant, la statistique de Mitchell, qui porte sur 130 observations, compte 10 cas de nanisme rénal apparent dès la naissance, et 38 cas remontant à la première enfance. Clément, qui a rassemblé 18 cas publiés récemment, compte 4 cas avant 10 mois, 7 avant 2 ans, 3 avant 3 ans, 4 avant 4 ans. Il existe également des observations, rares il est vrai, d'atteintes apparentes plus tardives : 14 ans 1/2 dans un cas de Grenet, 14 ans dans un des cas d'Apert, 12 ans dans le cas de Lereboullet.

Les deux sexes paraissent également frappés. Certains auteurs ont parfois noté le caractère héréditaire et familial de l'affection. C'est ainsi que Sansinenea et Lombart ont observé du rachitisme rénal chez deux sœurs. Quant aux facteurs étiologiques, on a recherché le rôle éventuel des infections, spécifiques ou non ; la syphilis semble rarement en cause. Les auteurs australiens ont cru pouvoir établir une certaine corrélation entre l'intoxication saturnienne et l'apparition du nanisme rénal. Le rôle des troubles endocriniens, encore très discuté, sera repris au chapitre de la

pathogénie. En tous cas le développement psychique est toujours parfaitement normal.

La stature des enfants atteints de nanisme rénal est d'environ 20 % inférieure à la stature normale correspondant à l'âge. Souvent poids et taille sont proportionnés, l'enfant présentant alors un retard global mais harmonieux. Cependant les quelques chiffres que nous avons pu relever :

6 ans	86 cm.	15 kg. 300
9 ans	86 cm.	12 kg. 700
9 ans	89 cm.	13 kg. 500
14 ans	116 cm.	21 kg.
14 ans 1/2	120 cm.	22 kg. 300

montrent qu'au contraire il peut y avoir excès ou insuffisance du poids par rapport à la taille. A côté de cas de chétivisme marqué, on trouve de l'obésité.

En outre le développement peut manquer d'harmonie. C'est ainsi que Debre et Marie, en collaboration avec Mme Jammet, ont noté une diminution de longueur plus accentuée des segments proximaux des membres. Pour Loeschke, cette diminution de longueur porterait en effet presque exclusivement sur le segment inférieur du corps.

La morphologie de ces petits malades dépend de la date d'apparition de l'affection. On peut observer soit de l'infantilisme, soit du nanisme pur, selon que le début de la maladie est ou non précoce. Dans le premier cas, la morphologie reste infantile ; les caractères sexuels secondaires n'apparaissent pas à la puberté ; chez les filles, les règles ne surviennent pas, chez les garçons, la voix reste grêle, les organes génitaux demeurent infantiles, le système pileux est absent.

Quand l'évolution est plus lente, les caractères sexuels secon-

daires apparaissent tardivement, et sont peu marqués. Pour que se réalise un nanisme pur, il faut donc que l'arrêt de croissance survienne après la puberté, ce qui paraît rare.

Les enfants atteints de nanisme rénal ont frappé les observateurs par leur teint pâle (attribuable à l'anémie fréquente), parfois jaunâtre ou brunâtre (ce qui est imputable à l'ictère), par leur hypotonie musculaire généralisée qui peut s'accompagner d'amyotrophie plus ou moins importante, enfin par leur hyperlaxité ligamentaire.

Les déformations du squelette, extrêmement fréquentes, donnent à ces malades l'aspect de rachitiques : genu valgum accentué, qui ajoute aux troubles moteurs dus à l'hypotonie et la laxité, courbure diaphysaire des os longs des membres, bourrelets juxta-épiphysaires des poignets et des chevilles, chapelet costal, déformation thoracique, saillie des bosses frontales, parfois déformation crânienne complexe, dolicocéphalie, rétrognathie associée à une exophthalmie, comme dans le cas de Lereboullet.

Alors que l'éruption dentaire s'effectue normalement la marche est généralement tardive (6 ans dans le cas de Mouriquand), et la soudure des fontanelles est retardée. Les altérations osseuses, dont nous verrons la nature dans le chapitre suivant, outre leur répercussion fonctionnelle, provoquent chez les grands enfants des douleurs vives, en particulier au niveau des membres. La malade de Grenet à 14 ans 1/2 ne pouvait conserver la station debout.

La polydipsie est constante et précoce dans le nanisme rénal. Elle constitue le plus souvent, avec la polyurie qui l'accompagne, le premier symptôme de l'atteinte. La polydipsie peut être extrêmement importante. Chez le petit malade de Cockaine, âgé de 2 ans 1/2, elle atteignait 3 litres 500. Capon parle d'une polyurie de 5 litres 500 chez un enfant de 7 ans pesant 15 kg. Lereboullet a

observé un cas de polyurie de 2 à 3 litres. En moyenne celle-ci est de 1 litre à 1 litre 500, et se traduit surtout par la fréquence des mictions, voire par de l'énurésie.

L'urine, dont la densité est faible, — 1003 à 1006, rarement 1010-1012 —, renferme des sédiments, des cylindres granuleux, des hématies par intermittences. L'albuminurie, fréquente, n'est pas assez constante pour constituer un signe pathognomonique de l'affection. Elle est généralement peu abondante, de 0 gr. 25 à 0 gr. 50, mais a pu atteindre 2 gr. 20 (cas de Debre).

Les perturbations humorales, latentes, bien tolérées, évoluant lentement, ne sont généralement découvertes que fortuitement chez un enfant chétif à croissance arrêtée. La constatation de l'albuminurie entraîne l'étude du fonctionnement rénal, et l'on est stupéfait de découvrir ainsi une azotémie élevée atteignant ou dépassant 1 gramme, et en apparence tolérée par l'organisme (Debre). Parfois même ce ne sont que les signes tardifs de grande azotémie, déclenchés spontanément ou à l'occasion d'un traumatisme, d'une fatigue, qui révèlent l'atteinte rénale.

Le syndrome humoral est le plus souvent l'inverse de celui du rachitisme pur. L'augmentation du rapport Ca/P, constante dans le rachitisme commun, est ici le plus souvent remplacée par une diminution de ce rapport. L'association hyperphosphatémie/hypocalcémie, bien que très particulière au nanisme rénal, peut faire défaut. Ainsi, dans un de ses cas, Debré a constaté de l'hypophosphatémie alors que la calcémie demeurerait normale. Les phosphates sanguins, près de la normale dans les cas de Apert, 37 mmg, de Grenet, 32 mmg, étaient abaissés dans certains autres cas à 24, 23, 20, 19 et 17 mmg. Devant ces chiffres contradictoires, De Toni a émis l'hypothèse que l'hypophosphatémie était un premier stade, suivi de l'augmentation des phosphates, apparaissant tardivement

au fur et à mesure que la lésion rénale progressait. La phosphatémie a pu atteindre le chiffre de 270 mmg % dans le cas de Ellis et Evans.

Les phosphatases sanguines, rarement recherchées, ne paraissent pas atteindre le chiffre élevé observé dans le rachitisme évolutif.

L'hyperphosphaturie est généralement constatée.

Dans la majorité des observations on note une hypocalcémie parfois très importante, puisqu'elle a pu s'abaisser au-dessous de 40 mmg %. Cependant la spasmophilie, manifeste ou latente, si fréquente dans le rachitisme du nourrisson, est ici exceptionnelle.

Le métabolisme glucidique est également perturbé. L'acidose est constante, et se manifeste par une baisse de la réserve alcaline : 21 volumes, 7 dans un cas ; 38 volumes, 35 volumes dans deux autres cas. La glycémie est en général basse ou normale, tandis que la courbe d'hyperglycémie provoquée est parfois comparable à celle que l'on obtient dans le diabète rénal. On peut observer de la glycosurie, le plus souvent permanente, avec ou sans hyperglycémie. Elle varie entre 1 et 6 grammes, mais peut parfois atteindre les chiffres de 30 et même 60 grammes (De Toni). Dans un cas, Debré a noté une glycosurie sans hyperglycémie mais avec acétonurie (les corps cétoniques totaux atteignaient le chiffre de 2 gr. 373). L'association de glycosurie, hépatomégalie et déséquilibre thermique réalise le syndrome dit De Toni-Debré-Fanconi.

Le métabolisme de la cystine paraît également troublé. Lignac a constaté un véritable dépôt de cystine dans tous les organes, mais surtout dans la rate et les reins.

La dysfonction rénale, dont nous étudierons plus loin les causes anatomopathologiques, se traduit régulièrement par une rétention uréique portant sur tous les corps azotés, mais particulièrement

sur l'acide urique. Il s'agit d'une hyperazotémie d'évolution lente, mais irrémédiablement progressive, pouvant se précipiter à l'occasion d'un traumatisme, d'un choc opératoire, et s'aggravant jusqu'à la mort qui survient par urémie. On note des chiffres moyens de 1 gr. 5 à 2 gr. %, parfois même 2 gr. 5 et au-delà. Fait curieux, cette hyperazotémie est généralement bien tolérée, et n'est constatée que fortuitement à la suite d'un examen systématique du sang. Bien qu'exceptionnellement il a pu arriver que seuls les accidents urémiques terminaux en aient révélé l'existence.

L'épreuve de la phénolsulfophtaléine, chaque fois qu'elle a été pratiquée, a révélé une élimination rénale très imparfaite. De même la détermination de la Constante d'Am bard a montré un certain degré de déficience rénale.

Certains auteurs ont signalé des troubles importants du métabolisme des graisses : Debré, Marie et Messimy décrivent une adiposité du tronc et de la racine des membres, avec hyperlipémie prononcée. Chez le petit malade de Rathery, la lipidémie s'élevait à 13 gr. 55.

Notons enfin que l'instabilité thermique paraît fréquente.

La survie des petits malades atteints de nanisme rénal n'est jamais très prolongée. Nous avons vu que les accidents urémiques terminaux pouvaient se déclencher soit spontanément, soit à l'occasion d'un traumatisme, d'une fatigue, d'une intervention chirurgicale. Malgré une évolution lente, malgré la longue tolérance de l'organisme, on peut dire que l'imminence du péril de mort menace longtemps ces enfants, et que l'acidose, véritable épée de Damoclès, entraîne inévitablement la mort avant l'âge adulte. Pour Van Creveld, la durée de l'affection ne peut dépasser 20 ans. La plus longue évolution qui ait été observée est celle de la malade de Schaap, qui succomba à l'âge de 27 ans.

IV. — ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Nous étudierons successivement les atteintes du squelette, des glandes et enfin des lésions urinaires.

Squelette. Du point de vue radiologique, les auteurs ne s'accordent pas toujours sur la nature des lésions osseuses. Pour Debré, il n'y a pas lieu d'accorder une anatomie particulière aux altérations osseuses du nanisme rénal. Il s'agirait plutôt d'un rachitisme généralisé dont les images s'identifieraient avec celles du rachitisme pur. Qu'il y ait ou non atteinte rénale, on a décrit dans les deux cas un type floride et un type atrophique. Dans le premier cas on trouve, au niveau des épiphyses l'image classique du rachitisme évolutif de la première enfance : élargissement des extrémités, bouleversement de la ligne d'ossification, souvent incurvée en cupule, en S ou en champignon. La décalcification est plus intense encore que dans le rachitisme, et la diaphyse, fréquemment incurvée, montre une amincissement de sa corticale.

Dans le second cas, le squelette entier prend un aspect fragile, atrophique, ostéoporotique. Les os transparents se détachent à peine de l'image environnante. La corticale diaphysaire est amincie, la trabéculatation osseuse est raréfiée, plus fine. Les extrémités sont moins élargies, la ligne épiphysaire mieux conservée. Les fractures diaphysaires spontanées sont fréquentes. Les images crâniennes rappellent celles de l'ostéomalacie.

Enfin, à côté de ces deux types, Parsons a décrit une image

particulière des diaphyses et même du crâne, type laineux, duveteux, pointillé ou en nid d'abeille : les extrémités diaphysaires paraissent comme rongées, et rappellent les images obtenues dans l'ostéomyélite ou la syphilis. Mais les lésions s'étendent à toute la diaphyse qui est décalcifiée et ostéoporotique. L'aspect laineux du crâne correspond à des amincissements, l'ensemble évoquant dans une certaine mesure, selon Van Creveld, ce qu'on trouve dans la maladie de Paget.

Par contre Guyé et Rutishauser, en accord avec Uehlinger et Sturzenegger, séparent nettement certains cas de nanisme rénal dus en réalité à une ostéodystrophie rénale, des formes de nanisme avec rachitisme vrai. Brokman, qui a décrit les lésions histologiques particulières à l'ostéodystrophie rénale, parle d'une absorption de l'os par les ostéoclastes de la région épiphysaire et de la zone sous-périostée diaphysaire avec remplacement de l'os par du tissu fibreux plus abondant que dans le rachitisme rénal. Shipley signale l'amincissement des trabécules et une légère augmentation du tissu ostéoïde, Sturzenegger, l'importance de l'envahissement fibreux, tandis qu'Hutinel décrit des lésions caractéristiques ostéomalaciques.

De l'ensemble des observations que nous avons pu consulter, il ressort que les images radiologiques paraissent le plus souvent s'identifier avec celles du rachitisme pur : retard et irrégularité d'apparition des noyaux d'ossification, défaut d'intensité des ombres osseuses, amincissement de la corticale, modifications dia-épiphysaires, liseré opaque bordant la diaphyse, élargissement et courbure des extrémités diaphysaires, au niveau desquelles on trouve souvent des zones de périostite engainante se traduisant par de la décalcification, de l'incurvation et de la déformation. Debré a signalé des fractures spontanées.

Quel que soit l'aspect histologique des lésions du squelette, il peut y avoir disproportion entre leur intensité et les troubles cliniques qui s'y rapportent. La recherche radiologique systématique a dans certains cas révélé l'existence d'une décalcification et d'une ostéoporose diaphyso-épiphysaire qui ne se traduisaient pas par des déformations apparentes.

Système endocrinien. Les *parathyroïdes*, parfois hypertrophiées, ont dans certains cas présenté des lésions histologiques comparables à celles qu'elles ont dans l'ostéose fibreuse, lésions qui gardent une certaine valeur dans l'interprétation pathogénique de la maladie.

Dans quelques observations, le *corps thyroïde* présentait un aspect d'atrophie scléreuse ou de dégénérescence avec dépôt de calcium ou excès de colloïdes.

L'hypophyse, parfois normale, a pu être trouvée kystique, hypertrophiée, avec hyperplasie et éosinophilie.

Cooley a signalé une hyperplasie du *cortex surrénal*. Mais Apert a pu constater dans deux de ses cas l'intégrité macroscopique et histologique de tous les organes à l'exception des reins. S'il est vrai que les fonctions digestives et nerveuses sont normales, et que l'appareil cardio-vasculaire demeure intact (les divers auteurs ont signalé qu'en dépit de l'atteinte rénale l'hypertension artérielle et les altérations de fond de l'œil faisaient défaut), Debré a signalé des cas d'hépatomégalie et même d'hépatosplénomégalie associée au nanisme rénal. Il s'agirait alors d'un syndrome particulier décrit par De Toni, Fanconi et Debré. De même Caussade distingue, à côté du nanisme rénal pur, une forme associée à l'ictère hémolytique.

Voies urinaires. Dans ce domaine, deux ordres de faits sont à retenir : l'atrophie rénale, les malformations des voies excrétrices.

Le syndrome urinaire du nanisme rénal réalise le tableau d'une néphrite chronique interstitielle, associée ou non à une dilatation des voies excrétrices qui peuvent être infectées. Pour Loeschke, une troisième éventualité consiste en la dilatation des voies urinaires, avec ou sans infection, mais sans signe de déficience rénale, ou du moins sans déficience rénale décelable.

Anatomiquement, on constate à l'autopsie une sclérose atrophique des deux reins, dont le poids peut être extrêmement réduit : 5 et 6 grammes à 13 ans (malade d'Hutinel), 7 à 13 grammes à 15 ans (malade de Barber).

Macroscopiquement, le rein a complètement perdu son aspect normal : sa surface est irrégulière, parsemée de petites saillies séparées par des dépressions d'aspect cicatriciel, parfois kystiques.

Sur la surface de section, la zone corticale ne se différencie plus de la zone médullaire. On a constaté l'existence de formations kystiques, parfois même de calculs. De dimensions normales, les artères peuvent présenter un certain degré de calcification.

Histologiquement, il s'agit avant tout d'une hypertrophie considérable du tissu conjonctif : la sclérose interstitielle est l'élément anatomique dominant. Les lésions glomérulaires, constantes, épargnent peu de glomérules. La plupart sont petits, comprimés par une gaine conjonctive, parfois même envahis en totalité par la sclérose. Si l'endothélium de la capsule de Bowman est généralement indemne, il peut parfois présenter des adhérences qui le soudent partiellement ou totalement au bouquet vasculaire. Les tubes sont également très atteints : leur lumière, parfois obstruée de débris cellulaires, est à certains endroits dilatée en formations kystiques, ailleurs très sclérosée et amincie. Au niveau des artères il est possible d'observer des lésions scléreuses que certains auteurs considèrent comme secondaires. Les infiltrations leucocytai-

res, les abcès microscopiques qui peuvent s'ajouter à ces lésions, sont le résultat de l'inflammation.

Ces phénomènes inflammatoires, cette sclérose progressive au niveau du rein, doivent être imputés à l'infection urinaire qu'il est de règle de constater dans le nanisme rénal. Cette infection, qui prend la forme clinique d'une pyurie, d'une pyélocystite, est toujours chronique ; elle résiste à tous les traitements, et se caractérise par des récidives. Elle doit être mise en relation avec les malformations congénitales que l'on trouve dans le nanisme rénal chaque fois qu'un examen systématique est entrepris. On comprend alors l'enchaînement des faits : la gêne fonctionnelle due à la malformation congénitale amène et entretient l'infection, et par là peut être rendue responsable des phénomènes inflammatoires et de la sclérose progressive au niveau des reins. Ainsi s'expliqueraient la destruction du parenchyme et l'apparition de l'urémie terminale. L'aplasie rénale devrait donc être considérée comme l'aboutissant final plutôt que comme une atteinte congénitale parente des malformations urinaires.

Les examens pyélographiques ont révélé dans la plupart des cas des anomalies du système excréteur du rein. La dilatation des bassinets et des uretères est extrêmement fréquente. Shelling, Mme Jammet, ont observé de la dilatation bilatérale des uretères, dont les parois étaient irrégulières et épaissies. Cette anomalie urétérale s'accompagnait, chez le malade de Langmead, de la dilatation et de l'hypertrophie de la vessie. Dans le cas de Faxen, les deux uretères dilatés et tortueux conduisaient à une hydronéphrose bilatérale. Grenet et d'autres observateurs ont trouvé au contraire des uretères dilatés issus de bassinets insuffisamment développés, avec absence de calice inférieur. Caussade signale qu'un des uretères n'était pas injecté tandis que l'autre donna une image

flexueuse, dilatée et coudée. Ellis et Evans décrivent un cas d'urètre et bassinets doubles, les orifices vésicaux des uretères dilatés étant ectopiques. Netleship signale l'absence congénitale d'un rein, Cameroun observe un cas de rein en fer à cheval.

Des anomalies de l'urètre, hypospadias, phimosis serré, valvules de l'urètre postérieur, ont été décrites par Porter, Scott Easton, Naish, Ellis. Chez le malade de Sendrail il existait une exstrophie vésicale.

Si l'on établit un bilan d'ensemble de ces malformations, on s'aperçoit, avec Ellis et Evans, que sur 20 observations, 17 comportent une dilatation de l'arbre urinaire. Cette proportion augmente encore lorsque les constatations sont faites à l'autopsie : 13 fois sur 14. Il paraît donc justifié de considérer non seulement la néphrite chronique interstitielle, mais encore et surtout les anomalies urinaires qui l'ont provoquée, comme les composants pathologiques essentiels du syndrome du nanisme rénal. Nous chercherons, dans les pages qui suivent, à exposer les théories pathogéniques susceptibles d'éclairer les relations de cause à effet des lésions urinaires avec les perturbations de l'ostéogénèse.

V. — ESSAI D'INTERPRETATION PATHOGENIQUE

Les lésions urinaires observées dans le nanisme rénal sont trop constantes pour que leur rôle dans la réalisation du syndrome puisse être nié. Dans un cas de rachitisme tardif avec arrêt de croissance, Debré, Marie et leurs collaborateurs n'ayant pas décelé de signe de néphrite, ont suggéré que la lésion rénale pouvait être la conséquence, et non la cause, de l'affection. D'autres auteurs ont au contraire pensé que l'aplasie rénale, loin d'être secondaire à une infection provoquée et entretenu par les malformations congénitales de l'arbre urinaire, aurait la même origine qu'elles. Cette seconde hypothèse ne tient pas devant le fait qu'une survie de 10 ou 20 ans paraît impossible avec des reins atrophiés à 7 ou 10 grammes.

Mais si l'on admet que l'arrêt de développement doive être rapporté à une lésion urinaire initiale, il reste à démontrer par quel mécanisme les manifestations osseuses dépendent de la perturbation de la fonction rénale.

Pour Debré et Marie, il faut distinguer, pathogéniquement parlant, le rachitisme rénal du nanisme rénal. Dans le premier cas en effet on peut admettre un rapport de causalité entre les différents éléments du syndrome, et considérer le rachitisme comme la conséquence du trouble fonctionnel du rein. En une explication d'ailleurs discutée par maints auteurs, Mitcheli a rattaché directement les manifestations rachitiques aux troubles métaboliques

engendrés par la néphrite chronique. Retenus en excès par le rein malade, les phosphates sont éliminés par l'intestin. Ils forment avec les sels de calcium des phosphates tricalciques insolubles, ce qui amène une baisse de l'apport calcique exogène et contraint l'organisme à puiser dans ses réserves osseuses : c'est alors que la décalcification apparaît.

Cette explication ne tient pas compte du fait que l'association hyperphosphatémie/hypocalcémie n'est pas constante au cours du rachitisme rénal, et peut être observée dans le nanisme rénal pur, sans rachitisme. C'est pourquoi on a fait intervenir le rôle de l'acidose, susceptible d'entraver l'imprégnation du squelette en sels calciques et phosphoriques, imprégnation qui ne peut avoir lieu que dans certaines conditions de l'équilibre acido-basique.

Le rapport de causalité entre lésions rénales et lésions osseuses paraît moins évident dans le nanisme rénal, et cela pour les raisons suivantes :

la plupart des enfants atteints de l'affection qui nous occupe naissent avec un poids insuffisant, et sont déjà des nains avant que soit perceptible le trouble rénal ;

de plus, les améliorations transitoires de l'état rénal ne correspondent pas à des reprises de croissance ; on ne peut observer de rapport direct entre l'arrêt du développement et la progression de l'insuffisance rénale ;

autre élément intéressant, le nanisme, nous l'avons vu, est rarement identique dans les différents segments du corps. Il y a à la fois nanisme, dysharmonie et aussi obésité. Dans le même ordre d'idées, il faut noter les deux cas de gigantisme rénal observés par Decourt et par Loeschke.

Les rapports entre l'insuffisance rénale et l'arrêt de développement, bien que cliniquement évidents, restent donc mal expli-

qués. Il est cependant généralement admis que quel qu'en soit le mécanisme intime, les perturbations de l'ostéogénèse paraissent bien sous la dépendance directe des troubles du métabolisme phosphocalcique, liés eux-mêmes à l'insuffisance rénale. On peut d'ailleurs envisager que le nanisme rénal ne soit qu'un syndrome réalisable par des altérations diverses des reins, à la condition qu'elles aient une évolution suffisamment lente et prolongée.

Il n'en faut pas moins retenir d'autres hypothèses pathogéniques qui, loin d'accorder aux troubles rénaux un rôle primordial, considèrent au contraire la néphropathie comme un des maillons de l'enchaînement pathogénique des lésions. C'est ainsi que pour Chown, la néphrite ne serait que la conséquence d'un métabolisme minéral anormal, lui-même attribuable à des troubles de la croissance osseuse d'origine hypophyso-tubérienne.

Debré, Marie et Mme Jammet ont également suggéré l'hypothèse, dont ils soulignent d'ailleurs la fragilité, d'une malformation congénitale siégeant au-delà du rein, dans les centres hypophyso-diencephaliques qui règlent la croissance en taille, la répartition des graisses, le métabolisme des hydrocarbonés, le métabolisme de l'eau et, dans une certaine mesure, celui des chlorures. Comme les troubles du développement et du métabolisme, la cirrhose rénale progressive qui est à la base de la maladie qui nous occupe serait causée par une altération des centres nerveux. Le nanisme rénal dépendrait donc originellement d'une lésion primordiale des centres nerveux régulateurs du trophisme des viscères, du métabolisme organique et du développement. Cette lésion, susceptible dans certains cas de créer par accumulation de réserves des « polycories viscérales », dans d'autres cas d'amener par hypertrophie locale des sortes de gigantisme partiel, hypertrophie pylorique, cardiaque, thymique, hypertrophie des membres,

serait également capable de provoquer des cirrhoses viscérales parmi lesquelles il conviendrait de placer la cirrhose congénitale et familiale du foie, qui s'accompagne d'un retard de développement pouvant aller jusqu'au nanisme, ou la cirrhose rénale avec nanisme.

Ces diverses théories, qui placent le nanisme rénal dans le groupe des maladies congénitales évolutives, si elles n'accordent peut-être pas une place pathogénique suffisamment importante aux seules malformations urinaires, s'accordent cependant assez bien avec l'existence des malformations associées qu'il n'est pas rare d'observer dans la maladie étudiée ici : pied bot, luxation congénitale de la hanche, lésion congénitale du cœur, angiome volumineux, imperforation anale avec fistule recto-urétrale (Loeschke), anomalie congénitale du fond de l'œil (Ellis et Evans), atrophie optique familiale (Silberstern), dolichosigmoïde (Nobécourt et Cathala, Lelong).

Quoi qu'il en soit, il paraît plausible d'admettre que l'insuffisance fonctionnelle prolongée du rein, par malformations congénitales nerveuses ou urinaires, soit susceptible d'entraver le développement d'un sujet jeune, et suffise à entraîner un certain degré de nanisme et de chétivisme. L'origine thyroïdienne, parathyroïdienne ou hypophysaire, proposée par certains auteurs, ne peut être démontrée par aucune constatation clinique ou anatomo-pathologique probante.

VI. — DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

La gravité actuelle du pronostic du nanisme rénal doit pouvoir être diminuée par un diagnostic précoce. Il s'agit, en effet, ne l'oublions pas, d'une affection évolutive d'une extrême lenteur, dont le traitement instauré dès le début peut permettre d'espérer, surtout si l'enfant est très jeune, la **régénération rénale** (Apert).

Nous avons vu que les premiers signes étaient généralement constitués par de la polyurie et de la polydipsie. Ces signes ne doivent donc pas être négligés. De plus, en présence de toute hypotrophie staturale et pondérale, il y a lieu de pratiquer sans tarder un examen complet qui portera à la fois sur le squelette, les voies urinaires, le sang et l'urine.

L'examen radiologique du squelette peut être négatif, puisque certains cas de nanisme rénal sont exempts de toute lésion rachitiforme. Mais d'autre part tout rachitisme anormal dans son moment d'apparition, dans ses aspects radiologiques, dans son syndrome humoral, et résistant au traitement spécifique et à la correction des carences alimentaires, doit être considéré comme une ostéodystrophie d'une autre nature (Clément).

L'examen urologique peut faire appel à la pyélographie, à l'élimination colorée, et à la recherche des corps azotés et des minéraux dans le sang et l'urine. On doit s'efforcer de découvrir précocement toute malformation urinaire, et d'en effectuer si possible la correction avant que l'insuffisance rénale ne devienne irrémédiable.

Pour effectuer un diagnostic correct, il faut avoir présentes à l'esprit quatre possibilités :

1. On saura distinguer le nanisme rénal de certains états de carence glandulaire.

2. De même éliminera-t-on le rachitisme ordinaire compliqué d'une affection rénale chronique.

3. On n'oubliera pas que le diabète insipide, qui est lié à une atteinte antéhypophysaire, peut entraîner des troubles de la croissance.

4. On se rappellera enfin qu'il existe des hyperparathyroïdies primaires compliquées d'une lésion rénale. Mais dans ce cas l'aspect radiologique du squelette est différent. Les os présentent des altérations plus considérables, avec formations kystiques. Le syndrome humoral est exactement l'inverse de celui qu'on observe dans le nanisme rénal. Ce diagnostic différentiel est d'autant plus important qu'une parathyroïdectomie tentée sur un enfant atteint de nanisme rénal risque d'entraîner une issue fatale.

Le diagnostic du nanisme rénal doit donc être :

précoc, afin de permettre le traitement des malformations congénitales avant que l'atrophie rénale soit devenue trop importante et par là irréversible ;

précis, afin d'éviter des mesures thérapeutiques, chirurgicales ou médicales, qui risqueraient d'aggraver l'état du petit malade, et même d'entraîner sa mort.

■
* *

On peut dire qu'actuellement il n'existe pas de traitement du nanisme rénal pouvant faire espérer une guérison totale. Mais il est possible, lorsque la maladie est identifiée précocement, d'en

ralentir l'évolution et d'éviter ses complications. Apert pense que dans les cas frustes on doit pouvoir obtenir une prolongation de la vie, et même une reprise de la croissance.

Un régime atoxique, lacto-végétarien, amène une diminution de la polyurie et de la rétention azotée.

La tendance à l'acidose et la baisse de la réserve alcaline seront combattues par l'administration prudente d'alcalins, citrate ou bicarbonate de soude. Shoenthal et Burpée ont ainsi obtenu une amélioration prolongée.

Le régime sec n'est pas supporté par ces petits malades. Etant donné la perte du pouvoir de concentration de leurs reins, la limitation de l'apport d'eau entraînerait chez eux une élévation rapide du taux de l'urée et des autres substances toxiques, et risquerait de provoquer des accidents graves, voire mortels.

La décalcification ne saurait bénéficier des moyens antirachitiques habituels. L'administration de vitamine D et de phosphore paraît être plus nuisible qu'utile. Mais la calcithérapie sous toutes ses formes est indiquée.

Dans le traitement du nanisme rénal il s'agit donc avant tout de dépister précocement l'anomalie urinaire en cause et de la rectifier dans la mesure du possible avant que son retentissement sur le rein n'ait provoqué à ce niveau des ravages irréparables. On aura ensuite recours à tous les moyens susceptibles de diminuer ou d'enrayer l'acidose et la rétention azotée, tandis qu'une reminéralisation énergique sera entreprise. Ainsi peut-on espérer prolonger et améliorer ces petites malades dont la guérison définitive échappe encore actuellement à nos possibilités thérapeutiques. Il semble cependant qu'une connaissance plus étendue de l'affection, en permettant son diagnostic précoce, doive en améliorer dans l'avenir le pronostic.

VII. — CONCLUSIONS

I. Des observations renouvelées ont permis d'isoler chez l'enfant un syndrome caractérisé essentiellement par un arrêt de croissance accompagné ou non de lésions osseuses rachitiformes, par un trouble humoral particulier (hyperphosphatémie-hypocalcémie), par une néphrite chronique atrophique qui paraît le plus souvent en rapport avec une malformation congénitale des voies excrétrices du rein.

II. Ce syndrome, souvent appelé « rachitisme rénal », correspond davantage à la désignation « nanisme rénal », puisque d'une part les lésions osseuses peuvent manquer, et que d'autre part lorsqu'elles existent, elles semblent différer des véritables altérations rachitiques, aussi bien dans leur anatomopathologie que dans leur réponse vis-à-vis du traitement spécifique.

III. La pathogénie du nanisme rénal demeure encore obscure. Des diverses théories proposées, on peut retenir comme vraisemblables :

celle qui donne un rôle de premier plan à l'atrophie rénale elle-même secondaire à une malformation congénitale des voies urinaires excrétrices ;

celle qui place à la base de l'affection une anomalie congénitale

des centres tubéro-hypophysaires régulateurs de la croissance staturale et du métabolisme des graisses, de l'eau et des chlorures.

IV. Le diagnostic du nanisme rénal doit être aussi précoce que possible. Il fera appel à l'examen radiologique du squelette, à l'exploration des voies urinaires, et aux recherches de laboratoire.

V. Le pronostic du nanisme rénal, maladie congénitale évolutive d'une extrême lenteur, est sombre. Cependant le traitement institué précocement, remédiant s'il y a lieu aux malformations urinaires, combattant l'acidose, la rétention azotée et la déminéralisation, peut permettre une amélioration prolongée, une reprise de la croissance et, dans les cas les plus favorables, un certain degré de régénération rénale.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

GILBERT GIDEL.

VU :

Le président de thèse,

TANON.

VU :

Le Doyen,

BAUDOIN.

VIII. — RENSEIGNEMENTS BIBLIOGRAPHIQUES

(postérieurs à 1936)

- ALBRIGHT F. ; BUTLER A. M. ; BLOOMBERG E. — *Rachitisme résistant à la thérapeutique par la vitamine D*. Am. J. Dis. Child. LIV : 529-547, 1937.
- ALBRIGHT F. ; BUTLER A. M. ; BLOOMBERG E. — *Metabolic studies and therapy in case of nephrocalcinosis with rickets and dwarfism*. Bull. Johns Hopkins Hosp. LXVI : 7-33, 1940.
- BASS M. H. ; PAKTER J. — *Congenital polycystic kidneys with secondary bone changes (renal hyperparathyroidism ; renal rickets)*. J. Mt Sinai Hosp. IV : 882-894, 1938.
- BATES R. M. — *Renal dwarfism*. Brit J. Child. Dis. XXXVI : 34-41, 1939.
- BEUMER H. ; WEPLER W. — *Über die Cystinkrankheit der ersten Lebenszeit*. Klin. Woch. XVI : 8-10, 1937.
- BICHEL J. — *Case of renal rickets*. Hospitalstid. LXXX : 678-681, 1937.
- BRULL L. ; DUMONT L. ; HUYSERS ; FIBKET J. — *Rachitismes et infantilismes rénaux*. Rev. belge, Sc. Méd. XIII : 130-150, 1941.
- BUCH. — *Un cas de rachitisme rénal*. Norsk. Med. II : 2.223-2.225, 1939.
- CAUSSADE L. ; VERAIN M. ; NEIMANN N. — *Sur trois variétés de nanisme rénal : I. — Nanisme rénal pur. II. — Forme associée au rachitisme ostéoclasique. III. — Forme associée à lictère hémolytique*. Arch. Méd. Enfants XLIII : 65-81, 1940.
- CHOWN B. — *Renal rickets and dwarfism : pituitary disease*. Brit. J. Surg. XXIII : 552-566, 1936.
- CHOWN B. — *Studies in mineral metabolism ; calcium and kidneys, clinical*. Canad. Med. Ass. J. XXXV : 134-137, 1936.
- CHOWN B. ; LEE M. — *Renal rickets and dwarfism as pituitary disease*. Am. J. Dis. Child. LIII : 117-127, 1937.
- CLEMENT R. — *Nanisme rénal et rachitisme rénal*. Presse Méd. XLVIII : 477-483, 1941.
- COMBY J. — *Le nanisme rénal*. Arch. Méd. Enfants XLIII : 92-103, 1940.
- DEBBE R. ; NACHMANSOHN ; MARIE J. ; BIDOU S. — *Nanisme rénal*. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. LIII : 62-70, 1937.
- DEBBE R. ; MARIE J. ; MIGNON M. ; CLERET H. — *Sur une maladie caractérisée par l'association d'une néphrite chronique azotémique, d'un arrêt*

- de croissance, d'une hépato-splénomégalie considérable, de lacunes osseuses et de troubles thermiques. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. LIII : 777-785, 1937.
- DERGÈ R ; MARIE J. ; JAMMET M. L. — *La néphrite chronique atrophique de l'enfance avec arrêt de croissance et déformations osseuses (nanisme rénal) et les syndromes connexes.* Presse Méd. XLIV : 913-917, 1937.
- DEBRE R. ; MARIE J. ; JAMMET M. L. — *Essai de pathogénie et de physiologie pathologique du nanisme rénal et des syndromes connexes.* Presse Méd. XLIV : 972-974, 1937.
- DEBRE R. ; MARIE J. — *Néphropathie chronique congénitale du nourrisson, avec glycosurie, hépatomégalie et retard du développement.* Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. LIV : 1.364-1.370, 1938.
- DEBRE R. ; MARIE J. ; JAMMET M. L. — *L'insuffisance rénale dans la néphrite chronique atrophique de l'enfance avec arrêt de croissance.* Cong. Insuff. Rénale II : 405-515 Evian 1938. Méd. Inf. XLV : 427-440, 1938 B. de Méd. de Paris LVIII : 923-926, 1938.
- DEROW H A. ; BRODNY M. L. — *Congenital posterior urethral valve causing renal ricket ; report of case.* New Engl. J. Med. CCXXI : 685-690, 1939.
- FANCONI G. — *Der nephrotisch-glykosurische Zwergwuchs mit hypophosphatämischer Rachitis.* Jahrb. Kinderh. CXLVII : 299-338, 1936. Deut. Med. Woch. LXII : 1.169-1.171, 1936.
- FIRESTONE A. — *Renal rickets as urological problem.* Urol. Cutan. Revue. XLII : 890-893, 1938.
- FLAMENT. — *A propos d'un cas de nanisme rénal avec lithiase urinaire.* J. des Sc. Méd. Lille LVII : 164, 1939.
- FORNARA P. — *Considerazioni sopra un caso di « rachitismo renale », con nefrosi e glicosuria normoglicemica.* Lattante VIII : 327-332, 1937.
- GAROT L. — *Le rachitisme rénal du nourrisson (néphrite chronique avec ostéodystrophie).* Rev. franç. de Péd. XIII : 82-96, 1937.
- GOLDBERG S. ; CANDIDO J. L. — *Renal rickets, report of case.* Arch. Péd. LIV : 291-299, 1937.
- GOLDMANN F. ; EKSTEIN G. — *Renal dwarfism due to tubular dysfunction ; clinical and metabolic studies of case.* J. Pediatr. XV : 53-63, 1939.
- GORDH T. — *On renal rickets.* Acta orthop. Scandinav. X : 376-395, 1939.
- GRAHAM G. ; OAKLEY W. — *Treatment of renal rickets.* Arch. Dis. Child. XIII : 1-30, 1938.
- GRENET H. ; Mlle GAUTHERON ; Mlle SAULNIER. — *Un cas de nanisme et rachitisme rénal.* Bull. Soc. Péd. n° 8 : 470-474, 1939-1940. Arch. Méd. des Enf. XLIII : 82-86, 1940.
- GUYE P. ; RUTISHAUSER E. — *Considérations sur l'ostéodystrophie rénale.* Presse Méd. XLVII : 1035-1038, 1940.
- HACKER G. L. DUNLAP J. E. — *Renal rickets.* Dallas Med. J. XXIII : 4-6, 1937.

- HAIERIN. — *La néphrite chronique d'emblée avec insuffisance de la croissance staturale*. Thèse de Paris, 1937.
- HOTTINGER A. — *Ueber « renalen Zwergwuchs » im Kleinkindesalter*. Schweiz. Med. Woch. LXVII : 977-979, 1937.
- HOWARD T. L. — *Renal rickets or renal dwarfism*. Am. J. Surg. XL : 323-348, 1938.
- JACQUELIN A. ; BONNET G. — *Sur un cas de nanisme avec néphrite azotémique et sénilité précoce*. Semaine des Hôp. de Paris XII : 382-385, 1936.
- MINE JAMMET M. L. — *Le syndrome du nanisme rénal*. Thèse de Paris, 1936.
- MINE JAMMET M. L. — *Néphrite chronique atrophique de l'enfance (nanisme rénal)*. Gaz. Méd. France XLIV : 979-981, 1937.
- KALISER K. G. — *Le rachitisme rénal*. Acta Paed. XXVII : 245-272, 1939.
- KENNEDY R. L. J. — *Renal dwarfism*. Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. XI : 289-293, 1936.
- KLUGE E. — *Neue Beiträge zur Kenntnis des renalen Zwergwuchses und der renalen Rachitis*. Virch. Arch. path. Anat. CCXCVIII : 406-429, 1936.
- KRIEFT K. — *Klinisch-experimentelle Erfahrungen bei einem zwei Jahre lang beobachteten Kind mit renalem Diabetes*. Ztschr. Kinderheilk. LXII : 316-322, 1941.
- LELONG M. — *Nanisme rénal précoce avec rachitisme, troubles thermiques, hépatomégalie et glycosurie*. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. LIV : 1250-1257, 1938.
- LEREBOULLET P. ; LELONG M. ; BERNARD J. — *Sur un cas de nanisme rénal avec polyurie, polydipsie et exophtalmie*. Bull. Soc. Péd. Paris XXXVI : 378-384, 1938.
- LESNÉ E. ; OBERLING C. ; LAUNAY C. — *Etude critique et histopathologique d'un cas de nanisme au cours d'une néphropathie chronique (néphrose-néphrite)*. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. LII : 881-891, 1936.
- LEVESQUE J. — *Deux problèmes touchant le rachitisme : rachitisme rénal et rachitisme tardif*. Bull. Méd. LIII : 55-60, 1939.
- LIGNAC G. O. E. — *Renal anomalies ; deficient growth, rickets and disturbance in cystine metabolism*. Nederl. Tijdschr. Geneesk. LXXXI : 1792-1797, 1937.
- LIGNAC G. O. E. — *Nierenabweichungen, mangelhaftes Wachstum, Rachitis und Störung des Zystinstoffwechsels*. Munch. Med. Woch. LXXXIV : 921-923, 1937.
- LIGNAC G. O. E. — *Syndrome consisting of affections of kidney, stunted growth, rickets and disturbed cystine metabolism*. Am. J. Med. Sc. CXCVI : 542-547, 1938.
- LOESCHKE A. — *Weitere Beiträge zum Problem der renalen Wachstumsstörung*. Jahrb. Kinderh. CXLVII : 65-80, 1936.

- LOESCHKE A. — *Über Beziehungen zwischen Körperwachstum und Erkrankungen einiger Eingeweide ; die renalen und cardialen Wachstumsstörung.* Arch. Kinderh. CXIV : 22-37, 1938.
- LOESCHKE A. — *Klinische und experimentelle Beiträge zur Pathogenese der renalen Wachstumsstörung.* Monatschr. Kinderh. LXXV : 152-155, 1938.
- LOESCHKE A. — *Über renale Rachitis.* Monatschr. Kinderh. LXXVIII : 298-328, 1939.
- MALZ W. — *Ein Beitrag zur Frage des renalen Infantilisimus.* Monatschr. Kinderh. LXXI : 305-309, 1937.
- MARIE J. — *Le nanisme rénal.* Semaine des Hôp. XIV : 268-275, 1938.
- Mlle MAURIN S. — *Le nanisme et l'infantilisme rénal. A propos de deux observations personnelles.* Thèse de Strasbourg, 1941.
- MELLER H. — *Die Veränderungen des Schläfelbeins bei Rachitis und « renaler Rachitis ».* Monatschr. f. Ohrenheilk. LXXII : 639-671, 1938.
- MOURIQUAND G. — *Un cas de nanisme avec lésion rénale à forme rachitique.* Soc. Méd. Hôp. Lyon, 29 nov. 1938.
- NASSO I. — *Pour l'histoire du syndrome rachitique rénal avec néphrose et glycosurie normoglycémique.* Le-Pediatrica. XLVI : 642-644, 1938.
- NOBÉCOURT P. ; CATBALA J. ; BRISKAS S. B. ; Mlle MOREL. — *Grand rachitisme hypotrophique et ostéomalacique avec hépato-splénomégalie, glycosurie, albuminurie, hypophosphatémie et acidose (nanisme glyconéphrotique avec rachitisme hypophosphatémique de Fanconi).* Arch. Méd. Enfants. XLI : 204-215, 1938.
- PACHE H. D. — *Über die Cystein-cystinstoffwechselsstörung der ersten Lebenszeit und ihre Beziehung zu Zwergwuchs und renaler Rachitis.* Ztschr. Kinderheilk. LXII : 1-16, 1940.
- PAPPENHEIMER A. M. — *Effect of experimental reduction of kidney substance upon parathyroid glands and skeletal tissue.* J. Exp. Med. LXIV : 965-980, 1936.
- PARHON C. I. ; MILCO S. M. ; VLADOIANU C. — *Sur un cas de nanisme rénal.* Bull. Mém. Soc. d'endocrinol. V : 49-52, 1939.
- PI C. C. — *Renal rickets, report of case.* Chinese Med. J. L : 399-404, 1936.
- PRICE N. L. ; DAVIE T. B. — *Renal rickets.* Brit. J. Surg. XXIV : 548-569, 1937.
- RATHERY F. — *Nanisme rénal. Néphropathies et néphrites.* Leçons Cliniques Baillière, éd., Paris, 1937.
- ROBERTS J. F. — *Renal dwarfishs ; case report.* Ann. Int. Med. IX : 1729-1736, 1936.
- DE RUDELLE A. — *A propos d'un cas de nanisme rénal avec polyurie, polydipsie et exophtalmie.* Thèse de Paris, 1940.
- RUSSELL D. S. — *Storage of cytine in reticulo-endothelial system and its association with chronic nephritis and renal rickets.* Lancet. II : 899-905, 1936.

- SENDRAIL M. ; BEZY P. — *Sur l'interprétation pathogénique du nanisme rénal*. Arch. Méd. des Enf. XXXVI, 1933.
- SERINGE P. — *Les néphrites chroniques de l'enfance (rachitisme rénal)*. Gaz. Méd. France. XLV : 1005-1010, 1938.
- SERINGE P. — *Nanisme rénal*. Gaz. des Hôp. CXIV : 21-30, 1941.
- STECHELE U. — *Über das Krankheitsbild der sogenannten renalen Rachitis*. Ztschr. Kinderh. LXI : 448-460, 1939.
- STECHELE U. — *Über die sogenannte renale Rachitis*. Monatschr. Kinderh. LXXIX : 371-375, 1939.
- STURZENEGGER H. — *Zur pathologischen Anatomie des frühinfantilen nephrotisch-glykosurischen Zwergwuchses mit hypophosphatämischer Rachitis (Fanconi)*. Ann. Paed. CLIII : 1-29, 1939.
- VAN CREVELD S. — *Le rachitisme rénal*. Rev. franç. Péd. XIII : 229-255, 1937.
- VIEU. — *Le nanisme rénal*. Thèse de Montpellier, 1936-1937.
- WEBSTER R. — *Pathologic reports from Children's Hospital Melbourne ; renal rickets*. Med. J. Australia. I : 546-550, 1939.
- WELZ A. — *Renaler Zwergwuchs*. 56 pp., Fischer rd., 1936.

TABLE DES MATIERES

I. Introduction	9
II. Historique	11
III. Etude clinique	14
IV. Etude anatomo-pathologique	20
V. Essai d'interprétation pathogénique	26
VI. Diagnostic et traitement	30
VII. Conclusions	33
VIII. Renseignements bibliographiques	35

